

血中エリスロポエチン(EP0)濃度の基準値設定と各種貧血，多血病態における臨床的意義

著者	穴戸 友明
号	2663
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21054

氏 名（本籍）
しし 戸 とも あき
栄 友 明

学 位 の 種 類
博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号
医 第 2 6 6 3 号

学位授与年月日
平 成 6 年 2 月 23 日

学位授与の条件
学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴
昭 和 60 年 3 月 22 日
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目
血中エリスロポエチン（EPO）濃度の基準値設定
と各種貧血，多血病態における臨床的意義

（主 査）

論文審査委員
教授 阿 部 圭 志 教授 今 野 多 助

教授 佐々木 毅

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

血中エリスロポエチン (EPO) 濃度は、ヘモグロビン (Hb) 濃度によって鋭敏に変化し、組織への酸素供給と赤血球産生を結ぶ恒常性維持回路の重要な一部分を呈示している。そこで血中 EPO 濃度を測定し貧血、多血をもたらす種々疾患の病態を、この調節機構とその破綻の両側面から把握するために、単に絶対値で健常人レベルと比較するだけでなく相対的基準値の設定が必要と考えられる。造血調節機構と赤芽球系幹細胞の分化増殖に本質的な破綻はないとされる鉄欠乏性貧血と健常人とを対照とし Hb 濃度に対応する基準 EPO 値の設定を試みた。しかし測定法については、従来の飢餓ラットや多血マウスを用いる *in vivo* 測定法では測定感度が低く、血中 EPO 濃度を臨床診断に応用することは困難であった。近年、高感度で特異性の高い radioimmunoassay (RIA) 法による血中 EPO 濃度測定法が開発され、臨床応用されるようになってきているが、放射性同位元素を用い複雑な手技を要するという難点がある。今回、著者は抗 EPO モノクローナル抗体を用いた enzymeimmunoassay (EIA) 法を、従来の測定法と比較検討、さらに血中 EPO 濃度測定時の諸条件の検討を加え、また Hb 濃度に依存した生理的な基準 EPO 値を設定して各種貧血、多血病態におけるその臨床的意義について論じた。

【対 象】

まず健常人 122 例を対象とし性別による影響、年齢による影響、Hb 濃度による影響、肥満による影響、喫煙の影響、日内変動について検討した。次に健常人 122 例、鉄欠乏性貧血 105 例を対照群とし基準 EPO 値設定を試みた。EPO 濃度の対数変換値の Hb に対する回帰推定値を基準値とし、標準偏差 SD を基に $\pm 2SD$ の範囲を基準域とした。貧血症例としていずれも未治療の再生不良性貧血 (再不貧) 27 例、骨髓異形成症候群 (MDS) 28 例、溶血性貧血 5 例、Anemia of chronic disorder 10 例、腎性貧血 20 例うち 4 例は透析中で輸血依存例、甲状腺機能亢進症 19 例、低下症 8 例とした。また骨髓移植 (BMT) および化学療法を施行した造血器腫瘍 11 例については day-10~100 まで経時的に検討した。多血症例として真性多血症 (PV) 16 例うち 3 例は瀉血による治療中、二次性多血症 5 例、相対的多血症 4 例を対象とした。さらに多血を呈することが多いとされる偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) 6 例、対照として特発性副甲状腺機能低下症 (IHP) 16 例、二次性副甲状腺機能低下症 (SHP) 5 例、原発性副甲状腺機能亢進症 (HPT) 5 例で検討した。以上は EIA 法にて測定した。

【方 法】

EIA 法は後藤，上田らの方法に準じた。抗 EPO モノクローナル抗体 R6 と，アルカリフォスファターゼでラベルした抗 EPO モノクローナル抗体 R2 によるサンドイッチ法で 405nm の波長で吸光度を測定した。標準曲線より血中 EPO 濃度を算出した。Anemic mouse spleen cell (AMSC) 法：in vitro bioassay 法は桜井らの方法に準じた。貧血マウスの脾細胞を標的細胞とし ^3H -thymidine の取り込みで算出した。RIA 法は溝口らの方法に従った。家兔を免疫して得た抗 EPO 抗体と ^{125}I 標識 EPO 抗体，抗ウサギ IgG ヒツジ血清を添加し，沈層の放射活性を測定し算出した。以上 3 方法において測定手技，感度について検討を加えた。

【結果および考察】

次の 4 項に要約できる。

1. 血中 EPO 濃度測定において EIA 法は AMSC 法，RIA 法に比べ簡便で高感度な測定法であった。
2. 血中 EPO 濃度は健常人では女性で高く，高齢者で低い値を示し，特に低いレベルで評価する上で重要であった。
3. 鉄欠乏性貧血，健常人を対照群として Hb 濃度に対応する EPO 基準値を設定すると，血中 EPO 濃度の絶対値が上昇している貧血群をさらに次の 3 群に分類できた。
 - 1) 再不貧，MDS，甲状腺機能亢進症，BMT 後 day-2～15 のように EPO 過剰側へ偏位している疾患群。
 - 2) MDS，溶血性貧血，BMT 後 day31 以降のように EPO 基準域内の疾患群。
 - 3) MDS，腎性貧血，Anemia of chronic disorder，甲状腺機能低下症，BMT 後 day16～30 のように EPO 不足側へ偏位している疾患群。特に 3) 群のように EPO 不足側へ偏位している疾患群では治療上リコンビナント EPO の効果が期待できると考えられた。
4. 多血疾患では血中 EPO 濃度により真性多血症と二次性多血症とが鑑別可能であった。また偽性副甲状腺機能低下症では EPO 過剰が多血に寄与している可能性が示唆され，EPO 産生の調節機構がシフトしている疾患として今後の研究対象となり得ると考えられた。

【結 語】

血中 EPO 濃度をその Hb 濃度に対応する基準 EPO 値から評価することにより，新たな視点で各種貧血，多血病態を把握することが可能で，治療にも応用できるものと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

血中エリスリポエチン（EPO）濃度は、ヘモグロビン濃度によって鋭敏に変化し、組織への酸素供給と赤血球産生を結ぶ恒常性維持回路の重要な一部分を示すものである。そこで血中 EPO 濃度を測定し、貧血、多血をもたらす種々の疾患の病態を、この調節機構とその破綻の両側面から把握するためには、単に絶対値で健常人レベルと比較するだけでなく相対的基準値の設定が必要である。そこで著者は造血調節機構と赤芽球系幹細胞の分化増殖に本質的な破綻はないとされる鉄欠乏性貧血 105 例と健常人 122 例を対照とし Hb 濃度に対応する基準 EPO 値の設定を検討した。本研究では、血中 EPO 測定に近年開発された enzymeimmunoassay（EIA）法を用い、従来の測定法と比較検討、さらに血中 EPO 濃度測定時の諸条件の検討を加え、以下の成績を得ている。

(1)血中 EPO 濃度測定において EIA 法は AMSC 法、RIA 法に比べ簡便で高感度な測定法であった。(2)血中 EPO 濃度は健常人では女性で高く、高齢者で低い値を示した。(3)著者の設定した EPO 基準値を用いると、血中 EPO 濃度の絶対値が上昇している貧血群をさらに次の 3 群に分類できた。(a)EPO 過剰側へ偏位している疾患群：再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、甲状腺機能亢進症、骨髓移植 2～15 日後、(b)EPO 基準域内の疾患群：骨髓異形成症候群、溶血性貧血、骨髓移植 31 日以降、(c)EPO 不足側へ偏位している疾患群：骨髓異形成症候群、腎性貧血、慢性感染症に伴う貧血、甲状腺機能低下症、骨髓移植 16～30 日後。特に(c)群では治療上 recombinant EPO の効果が期待できると考えられた。(4)多血疾患では血中 EPO 濃度により真性多血症と二次性多血症とが鑑別可能であった。また、偽性副甲状腺機能低下症では EPO 産生の調節機構が偏位している新しい疾患として今後の研究対象となり得ることが示された。本研究は多彩な血液、内分泌疾患を対象とし、相対的 EPO 評価を行ったもので、国内外を含め初めての研究であり、十分学位に価するものと認める。